

UNIVERSITE DE PARIS
FACULTE DE MEDECINE — PITIE - SALPETRIERE

ANNÉE 1971

THÈSE

N° 19

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Anne-Marie DAYDOU, née LABORDE

Née le 6 Mai 1945, à Cambo-les-Bains (64)

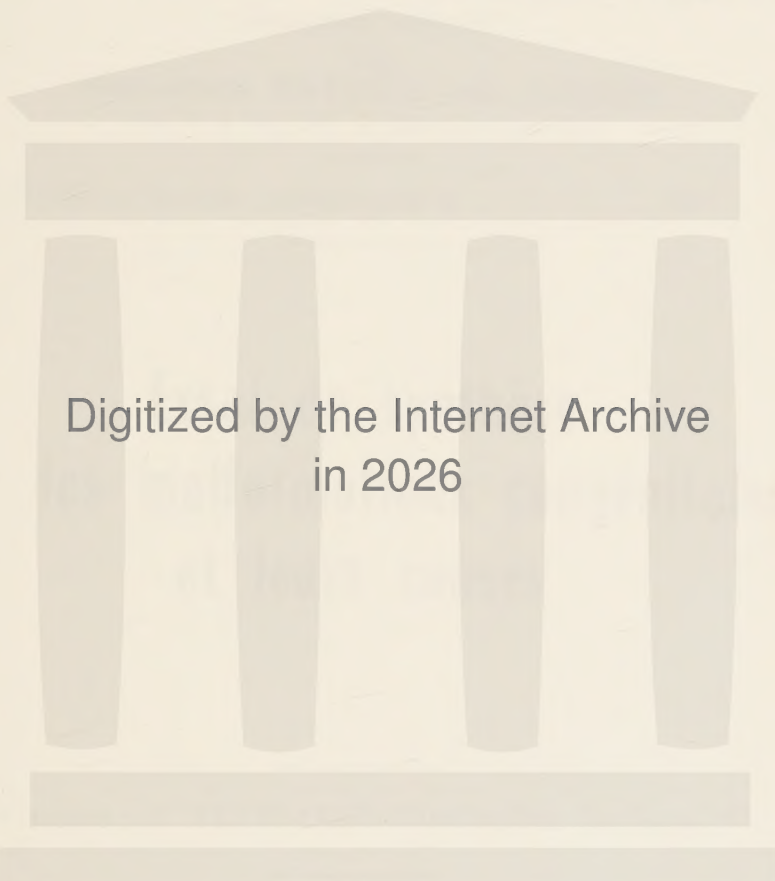
Présentée et soutenue publiquement le

197

**Essai de synthèse
sur les malformations congénitales
et leurs causes**

Président : H. TUCHMANN-DUPLESSIS, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITE DE PARIS
FACULTE DE MEDECINE — PITIE - SALPETRIERE

ANNÉE 1971

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Anne-Marie DAYDOU, née LABORDE

Née le 6 Mai 1945, à Cambo-les-Bains (64)

Présentée et soutenue publiquement le

197

Essai de synthèse sur les malformations congénitales et leurs causes

Président : H. TUCHMANN-DUPLESSIS, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1971



A MES PARENTS

*A qui je dois d'avoir pu devenir médecin.
Je leur dédie ce travail en faible témoignage de mon affection et de ma profonde gratitude.*

Qu'ils y trouvent la récompense de leur dévouement et de leur tendresse.

A MON MARI

*Par son amour et sa discrète présence, il
a été mon meilleur réconfort.*

A MES GRAND-MÈRES

A MON FRÈRE

A TOUTE MA FAMILLE ET BELLE-FAMILLE

A MES AMIS

Avec toute mon affection.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. TUCHMANN-DUPLESSIS

Professeur d'Embryologie

Croix de Guerre

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse, qui
nous a conseillée et guidée dans la réalisation
de ce travail.*

*Qu'il trouve ici le témoignage de ma
reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. LABÉGUÉRIE

Avec toute mon affection et ma profonde gratitude pour le précieux soutien qu'il m'a apporté durant mes études.

Qu'il me soit permis de lui dire aujourd'hui toute mon admiration et mon profond attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR B. ROQUETTE

Chef de Service

à la Clinique Hospitalière de Villefranche-de-Rouergue

*Pour le remercier du bienveillant accueil
qu'il m'a réservé dans son Service et de
l'enseignement qu'il m'a prodigué.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR D. JOURDAN

Chirurgien à la Clinique Saint-Alain de Villefranche-de-Rouergue

*Qu'il soit ici profondément remercié pour
la grande patience dont il fit preuve à mon
égard.*

A MONSIEUR ET MADAME P. HOURCADE

Avec toute mon affection.

PLAN

Introduction

Historique

Expérience Thalidomide

- 1) *Légèreté des facteurs tératogènes*
- 2) *Stade critique*

Première partie

Analyse des résultats expérimentaux

- I) Activité tératogène et structure chimique
- II) Activité tératogène et propriétés pharmacologiques
- III) Réactions de l'embryon à l'égard des médicaments
 - 1) *Stade développement embryon*
 - 2) *Sensibilité embryon*
 - 3) *Etat physiopathologique de la mère*
- IV) Doses et malformations
- V) Médicaments associés. Résultats.

Deuxième partie

Anencéphalie

- I) Chez l'homme
 - 1) *Généralités. Clinique*
 - 2) *Etiologie : fréquence ; facteurs exogènes ; rickettsioses*
- II) Chez l'animal
 - 1) *Hypervitaminose A*
 - 2) *Autres facteurs*

Difficultés de l'enquête étiologique

Conclusions

Bibliographie

INTRODUCTION

Le problème des causes des malformations congénitales revêt une acuité particulière, puisque 12 000 à 15 000 enfants anormaux naissent chaque année en France.

Après un bref rappel des conceptions anciennes de la tragique expérience du Thalidomide, nous exposerons une analyse des résultats expérimentaux en les confrontant aux malformations humaines.

Nous centrerons le sujet de la deuxième partie sur l'Anencéphalie, malformation la plus fréquemment répandue en France (1 pour 2 000 naissances) et, à travers elle, nous essaierons de montrer les difficultés auxquelles se heurtent les cliniciens pour mener une enquête étiologique.

Tout au long de l'exposé, nous nous attacherons surtout à l'étude des facteurs exogènes, en écartant systématiquement les malformations congénitales inscrites dans le patrimoine héréditaire. Nous dégagerons ainsi l'importance primordiale que tend à prendre la tératogénèse médicamenteuse.

HISTORIQUE

De tous temps, les malformations ont suscité la curiosité, inspiré la crainte ou engendré les superstitions.

Les prêtres babyloniens avaient dressé une liste de 62 malformations humaines avec leur signification prophétique. Ces prédictions, tirées ainsi de l'apparition des monstres, se répandirent du Moyen-Orient vers l'Occident à travers les civilisations grecques et romaines.

On tenta d'expliquer les causes des monstruosités humaines.

Pour Ambroise Paré, il existait 13 causes fondamentales de malformations. Outre la punition divine, il avait noté spécialement l'influence psychique, les mères transmettant les marques de leurs envies aux corps des enfants qu'elles portaient.

Une autre conception fut cependant longtemps répandue : celle dite de l'hybridation fondée sur la croyance d'unions sexuelles entre espèces différentes. Maintes anomalies trouvèrent ainsi leur explication. Si cette conception fut à la base de certaines légendes mythologiques de grande valeur artistique, elle eut au moyen âge et même jusqu'au XVIII^e siècle de graves répercussions, maints enfants malformés et souvent aussi leurs parents furent en effet conduits au bûcher.

Au XIX^e siècle, commença une ère plus positive, avec les observations rigoureuses des Geoffroy-Saint-Hilaire, père et fils. Leur œuvre scientifique se concrétisa dans la philosophie anatomique ou traité de tératologie (1836).

On assista, par la suite, à une éclosion de publications parmi lesquelles nous citerons celles de Camille Dareste (1891) sur la production artificielle de monstruosité sur l'œuf de poulet. L'ouvrage de ce précurseur eut un grand retentissement.

Parallèlement, l'embryologie prenait corps et révéla avec plus de précision les étapes du développement normal. Au début du ^{xx}^e siècle, cette science atteint un essor considérable ; elle cherchait surtout à fournir des documents nouveaux pour l'interprétation des grands problèmes de l'évolution : l'ontogénie révélait la phylogénèse.

Progressivement cependant, on s'attacha à interpréter les mécanismes mêmes du développement. Toute une expérimentation habile, toute une microchirurgie naissait ; on supprimait mécaniquement telle ou telle partie du germe et l'on interprétait son mode d'action.

On fut aussi amené à utiliser des substances toxiques, ou des irradiations localisées en vue d'altérer ou de supprimer diverses ébauches. On faisait ainsi des expériences de tératogénèse dans le dessein d'interpréter le développement normal.

L'étude de la tératogénèse elle-même et celle de ses causes débuta alors.

L'expérimentation sur les mammifères commença avec les observations de Hale (1933-1935) qui démontra que certaines anomalies constatées chez les porcelets n'étaient pas d'origine héréditaire, comme on avait tendance à le croire à l'époque. Il put prouver que des anomalies : microphthalmie, anophthalmie, becs-de-lièvre, reins en fer à cheval, étaient en réalité dues à une déficience en vitamine A dans le régime maternel.

On était mis sur la voie de l'influence tératogène des carences dont Warkany retrouva un autre exemple en 1942.

Depuis, des recherches systématiques ont été faites sur les animaux les plus divers des invertébrés et des vertébrés inférieurs, spécialement les oiseaux (Wolff, 1947 ; Ancel, 1950), jusqu'aux mammifères. Les expériences ont porté sur le Rat, la Souris, le Lapin, le Hamster, le Chat, le Porc, la Vache, le Singe et ont révélé l'action tératogène de facteurs exogènes les plus divers.

Simultanément d'ailleurs, le rôle des facteurs endogènes était envisagé et on démontra l'existence d'anomalies génétiques en précisant leur mode d'hérédité et leur mécanisme d'apparition.

Les travaux ainsi effectués depuis vingt ans ont complètement transformé nos conceptions sur l'origine des malformations. Ils ont permis de reproduire toutes les anomalies rencontrées en clinique et ont fourni ainsi les premiers éléments d'une prophylaxie.

EXPERIENCE DU THALIDOMIDE

Le risque thérapeutique pour la femme enceinte ne s'imposa qu'à la suite des tragiques accidents du Thalidomide. Le Docteur Escoffier-Lambiotte a écrit à propos du Thalidomide « que chacun a pu s'en gorger à loisir sans intervention médicale ».

Les informations parues dans la presse sur les dangers de certains médicaments chez la femme enceinte ont eu le mérite d'alerter l'opinion. Le fait même que le Thalidomide puisse compromettre si gravement la descendance, crée de nouveaux problèmes pour l'expérimentateur et le médecin. Des recherches et des contrôles plus approfondis sont nécessaires pour que de tels accidents soient évités à l'avenir.

Après l'ampleur de la catastrophe, les Professeurs H. Tuchmann-Duplessis et A. Giroud firent une note à l'Académie de Médecine, dans laquelle ils suggéraient une plus grande circonspection dans l'utilisation de certains médicaments au cours des premières semaines de la grossesse.

L'historique du Thalidomide rend bien compte des difficultés que l'on peut rencontrer pour étudier le retentissement possible d'une drogue sur le développement embryonnaire.

Le dérivé de l'acide glutamique, commercialisé sous divers noms, fut synthétisé en 1956. Il a fallu attendre cinq ans pour que les conséquences embryonnaires commencent à le faire suspecter. Trois cas de phocomélies furent signalés en Allemagne de l'Ouest entre fin de 1958 et début 1959. Au cours des deux années suivantes, on parla « d'épidémie de phocomélie », tant le nombre de malformations avait augmenté. Tout dans l'apparition

de ces accidents paraissait troublant et diverses causes pouvaient être envisagées dans leur étiologie. Les enquêtes familiales qui ne décelèrent aucune tare héréditaire dans l'ascendance, conduisirent rapidement à éliminer un déterminisme génétique ou une cause endogène et à envisager la possibilité de l'intervention d'une cause externe. On s'orienta donc vers la recherche de facteurs tératogènes connus, tels que infections, irradiations, anoxie, déséquilibres alimentaires, traitements hormonaux. Ces premières investigations s'avèrent négatives quand, en 1961, Lenz incrimina dans l'étiologie des malformations, le Thalidomide.

Beaucoup considèrent cette hypothèse comme peu vraisemblable. On se refusait d'admettre qu'un médicament pratiquement atoxique, utilisé avec succès depuis trois ans, ait pu brusquement acquérir des propriétés tératogènes. Ce scepticisme était d'autant plus justifié que les premiers résultats expérimentaux infirmaient l'hypothèse de Lenz car, chez le Rat, même des doses très élevées de Thalidomide ne provoquèrent pas de malformations. C'est alors que les Professeurs A. Giroud, H. Tuchmann-Duplessis et Mme Mercier-Parot étendirent les expériences à d'autres espèces, Souris et Lapins, et apportèrent ainsi la preuve de l'action tératogène.

L'exemple du Thalidomide montre ainsi combien est difficile l'enquête étiologique d'une malformation. Avant qu'une opinion valable puisse être formulée, il est nécessaire de poursuivre les investigations, de les étayer par des enquêtes prospectives et par des recherches expérimentales. Il est bien évident que, pour le Thalidomide, les recherches étiologiques furent facilitées grâce au caractère inusité de ces malformations qui sont habituellement exceptionnelles. L'accroissement du nombre des malformations s'imposa d'emblée, il n'en aurait probablement pas été de même s'il s'était agi d'anomalies courantes intéressant le système nerveux ou les organes des sens, dont la fréquence accrue aurait pu rester occulte pendant plusieurs années.

Il s'agit avant tout de malformations des membres. Les membres supérieurs sont seuls touchés dans 75 % des cas, les membres inférieurs seuls dans 10 % des cas, les membres supérieurs et inférieurs dans 10 à 15 % des cas.

Les anomalies sont variables : elles vont de l'absence isolée d'un doigt ou d'un orteil, à l'atrophie complète d'un membre.

Deux notions se dégagèrent d'autre part de cette tragique expérience du Thalidomide :

- légèreté des facteurs tératogènes ;
- stade critique à l'action du Thalidomide.

1) Légèreté des facteurs tératogènes

Il est remarquable de constater qu'une dose de 200 mg qui donne une concentration sanguine de Thalidomide très faible et, par surcroît, extrêmement fugace, de l'ordre de quatre ou cinq heures, puisse avoir des effets aussi effrayants. L'importance des malformations observées en clinique n'est pas toujours en rapport avec l'intensité du traitement.

Ainsi se trouve confirmée l'impression des expérimentateurs qui pensent qu'une action tératogène, même lorsqu'elle est observée après administration de fortes doses, n'est pas dépourvue de signification, surtout si on la retrouve chez plusieurs espèces.

2) Stade critique

Une autre particularité du Thalidomide réside dans la *limitation chronologique très stricte de son action tératogène*. Dans la quasi-totalité des cas, les malformations furent seulement trouvées lorsque le médicament avait été absorbé pendant une période précise de la grossesse : entre le vingt-septième et le quarantième jour après la conception.

En plus de ces deux particularités, légèreté de l'agent tératogène et limite chronologique de son action, faits en accord avec les données expérimentales, les accidents du Thalidomide suscitent d'autres points de réflexion.

Le plus préoccupant est celui des *effets secondaires* que certains médicaments peuvent exercer sur la progéniture. En nous révélant brusquement qu'un médicament bien supporté par la mère peut avoir des effets très nocifs sur l'embryon, le Thalidomide a posé le problème de la tératogénèse d'origine médicamenteuse.

Toutefois, il faut avouer qu'après les accidents du Thalidomide, on surestima un peu le danger des médicaments pour l'embryon. Le nihilisme thérapeutique ne constitue pas la solution de lutte contre les malformations congénitales.

La tératogénèse médicamenteuse est un problème scientifique, il ne peut être abordé avec des chances de succès que par des méthodes expérimentales et cliniques qui ont fait la preuve de leur efficacité.

PREMIERE PARTIE

ANALYSE DES RESULTATS EXPERIMENTAUX

- I — Activité tératogène et structure chimique
- II — Activité tératogène et propriétés pharmacologiques
- III — Réactions de l'embryon à l'égard des médicaments :
 - 1) *Stade développement embryon*
 - 2) *Sensibilité embryon*
 - 3) *Etat physiopathologique de la mère*
- IV — Doses et malformations
- V — Médicaments associés. Résultats

I. — Activité tératogène et structure chimique

L'activité tératogène d'un médicament ne dépend pas de sa structure chimique.

En effet, des substances chimiquement voisines ou douées de propriétés pharmacologiques semblables déterminent des actions nettement distinctes sur l'embryon.

Exemples :

- Le Thalidomide tératogène chez plusieurs espèces.
- Le Doridène, par contre, s'avère embryotoxique mais non tératogène.
- L'Aturbane, de même, est dépourvu d'action nocive, et ceci, quelle que soit la date de l'institution du traitement.

II. — Activité tératogène et propriétés pharmacologiques

L'activité tératogène d'un médicament ne dépend pas non plus de ses propriétés pharmacologiques.

Exemples :

- Les sulfamides hypoglycémiants qui provoquent sensiblement les mêmes effets sur le métabolisme des hydrates de carbone :
— la carbutamide est tératogène pour tous les rongeurs testés ;
— la chlorpropamide ne l'est pas.
- Les antitumoraux :
— la 6-mercaptopurine est tératogène chez trois espèces : souris, rats, lapins (le lapin surtout est très sensible) ;
— l'Azathioprine : aucune malformation n'est décelée chez le rat et la souris ; chez le lapin, par contre, se révèle très tératogène et peu abortive.

III. — Réactions de l'embryon à l'égard des médicaments

Les réactions de l'embryon à l'égard des médicaments absorbés par la mère sont imprévisibles ; elles dépendent autant du stade de développement et de la sensibilité génétique de l'embryon, que de l'état physio-pathologique de l'organisme maternel.

1) Stades de développement de l'embryon

La complexité et la précision des mécanismes qui président aux phases initiales de la morphogénèse expliquent la grande vulnérabilité de l'embryon. L'existence de périodes de sensibilité spéciale à l'action des agents d'agression exogène s'explique par les modalités du développement embryonnaire qui comporte, comme on le sait, une succession de changements très rapides. Loin d'être un processus régulièrement continu, l'embryogénèse procède par bonds au cours desquels les phénomènes de division, de différenciation et de croissance jouent tour à tour des rôles prédominants :
a) la gamétogénèse : pas de malformations ;

- b) la segmentation : l'œuf devient un blastocyste et s'implante dans l'utérus. C'est le stade de l'embryotoxicité maxima, des atteintes très fortes tuent le blastocyste ; des plus légères permettent un développement normal ;
- c) l'embryogénèse : après la nidation débute l'organisation, marquée par la gastrulation et l'installation de la première circulation. A partir de ce moment, correspondant pour l'embryon humain à la troisième semaine, on assiste à la différenciation des ébauches. C'est la période la plus importante de l'organogénèse. C'est aussi la plus critique pour l'embryon. Les agressions, même de faible intensité, sont alors capables d'entraîner des bouleversements aboutissant à des malformations.

Les relations entre le stade de gestation et les effets d'un médicament tératogène sont illustrées par les résultats obtenus avec l'Actinomycine D :

- Avant l'implantation de l'embryon, entre deux et six jours, l'Actinomycine provoque un fort pourcentage de résorptions mais pas de troubles de la morphogénèse.

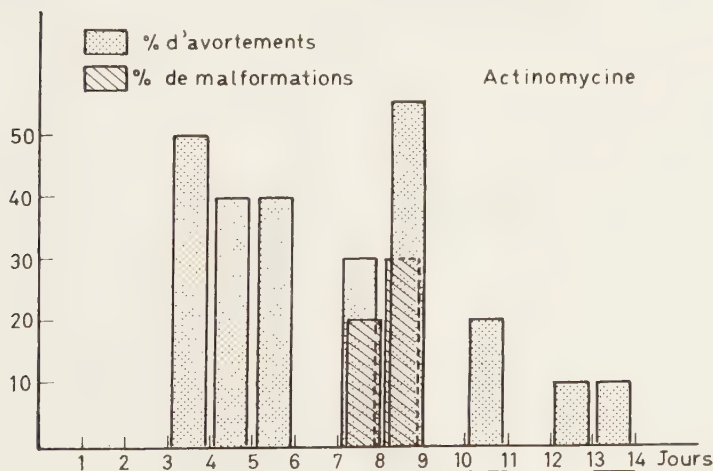


Figure 1 : Influence de l'Actinomycine D sur le développement prénatal du rat. Des malformations sont provoquées seulement pendant la période de morphogénèse. (D'après H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot.)

- Pendant la deuxième période de différenciation, sept à neuf jours, les résorptions deviennent plus rares, mais plus de la moitié des fœtus présentent de grosses anomalies du système nerveux et des viscères.

Chez la femme, la période critique correspond aux dix premières semaines de la grossesse. Les répercussions embryonnaires de la rubéole sont à cet égard instructives.

Récemment, une enquête prospective de Michaels et Mellin (1960), à New York, donne les pourcentages suivants de malformations.

Lorsque la maladie est contractée :

- pendant les quatre premières semaines de la grossesse, 47 % des enfants sont anormaux ;
- entre la cinquième et la huitième semaine, la fréquence n'est plus que de 22 % ;
- elle tombe à 7 % entre la neuvième et la douzième semaine.

Le stade évolutif de l'embryon, durant lequel la substance tératogène agit, détermine aussi le *type morphologique de la malformation*. Chaque organe, chaque système passe par une période critique.

Exemples :

- La 6-mercaptopurine : chez le Rat, des doses de 75 mg/kg, administrés entre le sixième et le douzième jour, déterminent 80 % de résorptions. Parmi les fœtus survivants, 12 % présentent des anomalies. Celles-ci intéressent surtout l'œil et le système nerveux.
Des traitements entre le douzième et le quatorzième jour, avec de fortes doses, provoquent de nombreuses malformations des membres (Tuchmann-Duplessis et Mercier-Parot, 1967).
- Déficience folique : Nelson observa dans les déficiences foliques, des anomalies du système nerveux et du système cardiovasculaire lorsque l'avitaminose était réalisée entre le septième et le neuvième jour, et des malformations squelettiques et rénales entre le neuvième et le treizième jour.

- L'embryon humain :
 - le cœur présente une période de fragilité maxima entre le vingtième et le quarantième jour ;
 - le système nerveux central entre le quinzième et le vingt-cinquième jour ;
 - les membres entre le vingt-quatrième et le trente-sixième jour.

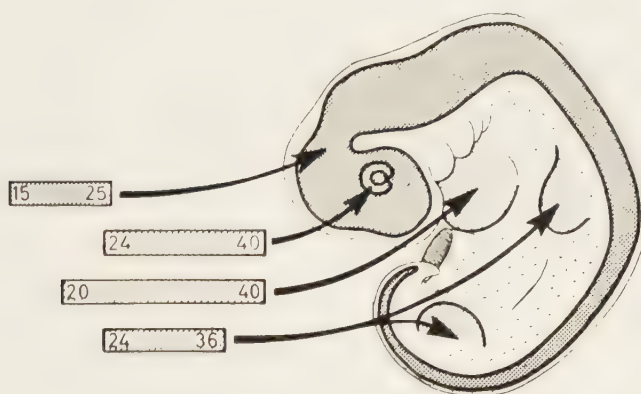


Figure 2 : Les périodes critiques de la morphogénèse chez l'homme. (Schéma réalisé par le Docteur Haegel.)

En plus de la dépendance chronologique, les *agents tératogènes* peuvent avoir des *affinités préférentielles* pour tel ou tel système organique.

Exemples :

- Le Thalidomide provoque des phocomélies, tandis que, durant la même période, les rayons X provoqueraient des malformations nerveuses ou oculaires.
- La déficience en manganèse : chez le Rat et le Cobaye, Hurley et coll. ont constaté qu'elle réalisait dans les derniers jours de la gestation, chez un fort pourcentage de nouveau-nés, une ataxie caractérisée par des troubles de la démarche, de l'incoordination et une rétraction de la tête.

- Le Myleran et la cyclophosphamide lèsent électivement la lignée germinale.
- d) La période fœtale : l'embryon devient un fœtus pourvu des principaux organes lorsque la phase de différenciation est achevée vers la neuvième semaine. Des mécanismes moins fragiles que ceux de la différenciation règlent ces processus ; il s'ensuit que le fœtus est beaucoup moins sensible à l'action nocive des facteurs exogènes que l'embryon. Seul l'appareil génital poursuit sa différenciation pendant le troisième mois.

Toutefois, le système nerveux peut lui aussi être perturbé durant cette période. Cewen et Geller (1960) démontrèrent que le système nerveux pouvait présenter des altérations même avec des traitements tardifs de rayons X correspondant au troisième trimestre chez la femme.

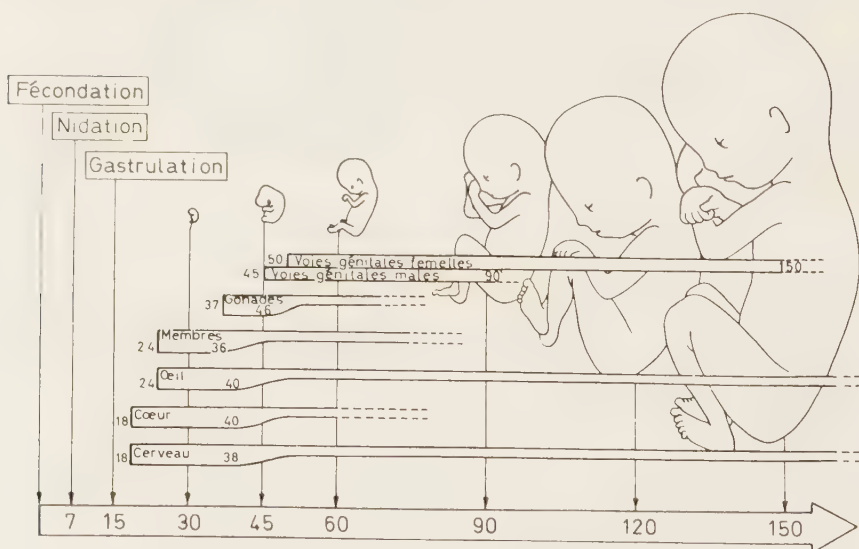


Figure 3: Principales étapes des développements embryonnaire et fœtal. Les organes s'édifient pendant la période embryonnaire qui s'étend jusqu'au 60^e jour dans l'espèce humaine. L'appareil génital reste sensible aux facteurs tératogènes pendant une partie de la période fœtale. (Schéma réalisé par le Docteur Haegel.)

2) Sensibilité génétique de l'embryon

La faculté de réagir à des sollicitations exogènes dépend dans une large mesure de la constitution génétique de l'embryon. Il existe des différences de réactions considérables à l'égard d'un même agent tératogène entre les espèces.

- Le Thalidomide provoque un fort pourcentage de malformations chez le Lapin ; le Rat, par contre, n'est pas sensible à l'action de cette substance.

- L'Azathioprine diffère de la 6-mercaptopurine par la présence d'un noyau imidazole nitré et méthylé en remplacement de l'hydrogène du groupement sulfhydryle. Contrairement à ce que l'on pouvait prévoir, l'Azathioprine administrée au début de la morphogénèse, comme la 6-mercaptopurine, ne détermine aucune malformation, ni chez le Rat, ni chez la Souris.

L'effet tératogène fut recherché en faisant varier les doses et les durées de traitement. Selon les lots, le taux de résorptions varie de 20 à 100 %, mais aucune malformation ne fut décelée (Tuchmann-Duplessis et Mercier-Parot, 1964).

Chez le Lapin, par contre, l'Azathioprine est très tératogène et peu abortive. Des traitements institués entre le sixième et le quatorzième jour de la gestation provoquent 50 % d'anomalies. Celles-ci intéressent surtout le squelette, les atteintes du système nerveux sont très rares.

Mais des variations importantes peuvent aussi s'observer au sein d'une même espèce, selon les lignées considérées. Un des exemples les plus significatifs est celui de la Cortisone qui provoque 18 % de malformations chez les Souris de la lignée C 57 BL et 100 % dans les lignées A et B (Fraser et coll., 1951-1953).

Avec la Carbutamide, la fréquence des anomalies varie chez le Rat de 7 à 25 % selon les lignées utilisées (Tuchmann-Duplessis et Mercier-Parot, 1958).

Sur des races à anomalies génétiques, l'influence des facteurs exogènes est aussi manifeste ; chez les Souris à bec-de-lièvre, Steigner a signalé que la fréquence des malformations doublait sous l'influence de l'hormone somatotrope. Récemment, Woollam et

Millen faisaient remarquer que la thyroxine, chez le Rat, abaisse la fréquence de ces malformations.

3) Etat physiopathologique de la mère

Parmi les facteurs physiologiques, l'âge de la mère, sa nutrition et son équilibre hormonal jouent un rôle considérable.

L'accroissement de la fréquence des malformations en fonction de l'âge est surtout net pour le mongolisme, il le serait aussi pour l'hydrocéphalie et l'anencéphalie.

Différentes maladies, en particulier des affections chroniques, des maladies métaboliques : diabète, hypertension, constituent des facteurs favorisant l'apparition de malformations congénitales.

Parmi les maladies métaboliques, le diabète a fait l'objet des recherches les plus importantes. Il est généralement admis que, chez les femmes diabétiques et paradiabétiques, la fréquence des avortements, des accouchements prématurés et des malformations congénitales est deux à trois fois plus importante que dans la population générale.

La coexistence fréquente entre le diabète et l'obésité conduit également à penser que les troubles du métabolisme des lipides pourraient être impliqués dans ces accidents. Sur le plan expérimental, H. Tuchmann-Duplessis et L. Mercier-Parot constatèrent qu'un agent hyperlipémiant et hypercholestérolémiant : le Triton WR 1339, avait effectivement une influence nocive sur la reproduction ; il est embryotoxique et tératogène chez le Rat, la Souris et le Lapin.

IV. — Doses et malformations

Il n'y a pas de relation entre l'intensité de la dose et la production de malformations.

Exemples :

- Le Thalidomide, chez la plupart des espèces animales, doit être administré à très fortes doses, trente à cent fois supérieure aux doses thérapeutiques, pour provoquer des malformations.

- L'Actinomycine, par contre, agit à faible dose, en pratique à une dose plusieurs fois inférieure à celle utilisée en clinique. Ce qui confirme l'idée déjà exposée de la légèreté des agents tératogènes.

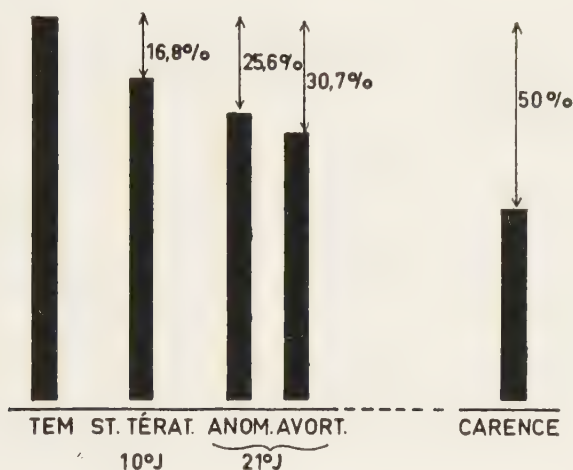


Figure 4 : Légèreté de la carence en acide panto-thénique. On voit qu'au stade tératogène la chute du taux est seulement de 17 %, alors qu'il faut une chute de 50 % pour provoquer des troubles carentiels chez l'adulte. (D'après Giroud, Lefebvres et Dupuis.)

- Dans le cas de la carence en acide pantothénique, les auteurs voient que si le dosage est fait au stade tératogène (dixième jour), la teneur en vitamine est toujours très élevée. Par rapport au témoin, elle ne présente qu'une chute de 17 % et il est bon de rappeler que dans la carence qui donne des symptômes chez l'adulte, il y a une chute de 50 %. Ces données prouvent qu'il s'agit de carences de faible intensité et que ce sont bien des déficiences légères qui sont tératogènes.

V. — Médicaments associés - Résultats

Des produits, absolument inoffensifs séparément, peuvent se révéler tératogènes s'ils sont employés en association.

Exemples :

- La 6-mercaptopurine (Purinéthol), très utilisée en cancérologie, administrée seule, ne paraît pas donner de malformations. Par contre, en association avec le Myleran, une embryopathie peut survenir.

Diamond (1959) rapporte le cas d'une leucémique chronique ayant eu des enfants normaux, même après traitement par la 6-mercaptopurine. Lors d'une dernière grossesse, le Mylérane est associé à la 6-mercaptopurine en cures alternées. Le Mylérane fut prescrit aux environs du deuxième mois. L'enfant pesait 1,360 kg et meurt au cours du deuxième mois. L'hypotrophie pondérale s'accompagne de malformations multiples.

Diamond estime que le Mylérane est responsable des malformations, puisque au cours des grossesses antérieures avec la 6-mercaptopurine, aucune malformation n'était survenue. Il semblait aussi que l'association des deux produits soit tératogène, alors que chaque produit séparément est sans effet.

L'anencéphalie, que nous détaillerons en deuxième partie, illustrera cette analyse de résultats expérimentaux et nous montrera combien est délicate l'enquête étiologique que doit mener le praticien.

DEUXIEME PARTIE

ANENCEPHALIE

I — Anencéphalie chez l'Homme

- 1) Généralités. Clinique
- 2) Etiologie
 - a) *Fréquence*
 - b) *Facteurs exogènes*
 - c) *Rickettsioses et pararickettsioses*

II — Anencéphalie chez l'animal

- 1) Hypervitaminose A
- 2) Autres facteurs
 - a) *Rayons X*
 - b) *Anoxie*
 - c) *Carences*
 - d) *Autres substances*
 - e) *Constitution génétique*

Difficultés de l'enquête étiologique

- 1) Cause évidente
- 2) Enquête négative

I. — L'anencéphalie chez l'Homme

1) Généralités - Clinique

L'anencéphalie est une malformation les plus fréquemment rencontrées en France : une enquête réalisée par D. Frézal, M. Guillemot, J. Kelley et M. Lamy (1966) a montré que la fréquence de l'anencéphalie est environ de 1 pour 2 000 naissances en

France. En considérant des périodes de trois ans, on constate une légère augmentation des cas pendant les dernières années par rapport aux années d'après guerre.

C'est une des malformations les moins viables : elles occupent le premier rang des mortalités par malformations congénitales. Ceci tient vraisemblablement à ce qu'elles entraînent assez souvent la mort du fœtus ou sont des facteurs de mort précoce, périnatale.

Le diagnostic est posé le plus souvent avant l'accouchement, devant l'apparition d'une motilité fœtale exagérée ou bien d'un hydramnios qui fréquemment accompagne l'anencéphalie. Dans tous les cas, l'examen radiologique apporte la certitude ; en effet, il met en évidence une silhouette caractéristique décrite habituellement sous le terme de « profil de chimpanzé ».

Rappelons brièvement l'aspect clinique de l'anencéphale : de volume modéré, la tête semble s'enfoncer dans les épaules, car le cou est très court. Au sommet, la voûte du crâne fait défaut ; à ce niveau, une petite masse rouge violacé, de taille variable, fait saillie, pouvant descendre en avant au-dessus des yeux et s'étaler en arrière jusqu'à la hauteur du trou occipital. Le faciès est celui d'un crapaud, avec un nez aplati, une large bouche, des yeux énormes, globuleux, saillant sous les arcades sourcilières très marquées et un front très bas.

La déformation porte également sur les membres qui, proportionnellement, sont plus développés que le tronc, en particulier au niveau des segments distaux.

André-Thomas a montré la similitude des réactions neurologiques de ces êtres avec ceux d'un nouveau-né normal. Tous les réflexes du nouveau-né normal sont présents chez l'anencéphale.

Les modifications endocriniennes sont également fort intéressantes par les lumières qu'elles apportent sur la régulation neuro-endocrine. Herland (1933), Biressi, Scorta et Patrio (1962) précisent que, si les formations diencephaliques ont pratiquement disparu, en particulier l'hypothalamus, l'hypophyse bien qu'atrophiée est cependant toujours retrouvée. La thyroïde est de volume considérable et la présence de tri-iodo-thyronine montre que son hormogénèse est efficace. L'atrophie cortico-surrénale, comme l'in-

dique H. Tuchmann-Duplessis, est en rapport non pas avec un développement incomplet de l'hypophyse, mais avec une insuffisance fonctionnelle consécutive à la suppression des connexions hypophyso-hypothalamiques.

2) Etiologie

a) FRÉQUENCE :

Les enquêtes concernant la fréquence de cette malformation sont particulièrement intéressantes et instructives.

- Notons d'abord un fait qui doit être retenu et qui nous intéresse particulièrement : c'est sa corrélation avec des avortements répétés.

- L'anencéphalie est plus fréquente chez les filles, d'après l'ensemble des statistiques. Les mères d'anencéphales sont plus fréquemment du groupe O. Elles sont en moyenne un peu plus jeunes que les mères dans la population générale.

- La récurrence dans une même famille mérite surtout d'être notée. Katsunuma (1953) a observé 7 cas chez une même femme. Récemment, Muffarrij et Kilejan (1963) signalent le cas d'une femme ayant eu de suite trois anencéphales. Selon Penrose (1957), l'incidence de l'anencéphalie ou d'autres grosses malformations nerveuses dans les familles où il y a eu un anencéphale est de 3 %, alors qu'elle n'est que 0,1 % dans la population générale.

- L'étude des naissances gémellaires a montré que sept anencéphales avaient un jumeau, mais aucun d'eux n'était anencéphale.

Bret et Dubois (1961) relatent le cas d'une grossesse gémellaire mono-amniotique dans lequel un enfant est normal, l'autre anencéphale. Il existe un nœud sur les deux cordons. Une recherche antigénique a révélé que les deux jumeaux sont homozygotes. Ceci permet de dire que le facteur génétique n'existe pas, mais confirme par contre la possibilité d'une agression après la fécondation, très précoce, avant le trentième jour, et ne touchant qu'un seul fœtus.

- Un fait bien net mérite d'être considéré : c'est la distribution géographique de l'anencéphalie. Cette malformation est relativement fréquente dans l'Ouest de l'Europe : Irlande, Angleterre, et dans la partie ouest de la France ; elle est rare dans l'Est.

<i>Population</i>	<i>Nombre de naissances</i>	<i>Anencéphalie (p. 10 000)</i>
N.-Ireland (Belfast)	12 252	52
Eire (Dublin)	8 519	46
Birmingham	158 307	39
Liverpool	13 964	32
Londres	34 434	17
U.S.A. (blancs)	11 881	11
Boston	168 654	19
Allemagne	185 353	7
Suisse	84 361	6
Japon	113 441	6
Suède	44 109	5
France	49 693	5

Penrose, Lamy et Frézal (1959) ont effectué une enquête en France portant sur 750 000 naissances, qui a montré qu'il existe des territoires géographiques où cette malformation est nettement plus répandue que dans d'autres.

Les zones de fréquence plus élevée couvrent la bordure nord et ouest, la Bretagne, la Savoie, alors que la vallée de la Saône, Lyon et la vallée du Rhône, de même que la région sud-ouest du Massif Central ont des fréquences plus faibles.

Courtney (1962), à Dublin, où la fréquence de l'anencéphalie est très grande (6‰), envisage la possibilité d'éléments génétiques capables d'expliquer aussi les diverses malformations associées.

Ces variations sont-elles, comme le suggère Penrose, le témoin d'une influence de la constitution génétique des populations ou seulement le résultat différent d'un mode de vie ou d'un régime alimentaire ?

A cet égard, Penrose a envisagé l'absence ou la présence de certains éléments dans l'eau.

b) FACTEURS EXOGÈNES :

Nombre de faits, d'ailleurs, sont en faveur de l'intervention de facteurs exogènes. Les pauvres conditions économiques, la surpopulation sont notées. Ces faits semblent aussi mettre l'accent sur la possibilité d'un rôle infectieux. Les conditions nutritives ne doivent pas être négligées : les considérations précédentes pouvaient le laisser envisager.

Plus précisément, Coffey et Jessop (1957) ont noté que l'état de nutrition était souvent légèrement plus bas chez les mères d'anencéphales : les taux de l'hémoglobine ou des protéines plasmatiques seraient inférieurs à ceux des contrôles.

Katsunuma (1953) avançait un fait qui viendrait à l'appui de cette notion de déficience : les femmes qui ont donné naissance à des anencéphales pouvaient être traitées avec succès par l'administration de Fe et de Ca.

En tout cas, Thiersch (1952) a bien montré que la carence en acide folique par l'administration d'aminoptérine, un antagoniste de cette vitamine, peut produire l'anencéphalie chez l'Homme. Chez l'Homme, seule la carence folique a été ainsi démontrée tératogène d'une façon indiscutable. Nous aurons l'occasion de détailler plus précisément ce fait lors de la reproduction expérimentale chez l'animal.

Alter (1963) soulève l'hypothèse de radiations telluriques conformément aux données de Gentry (1959) qui a noté une corrélation entre l'intensité de la radio-activité locale et les malformations.

Les maladies infectieuses pourraient aussi jouer un rôle : telle est l'opinion de Penrose (1957) et de Record (1961), mais Lamy et Frézal ne l'ont pas partagé.

Coffey et Jessop (1963) ont noté la fréquence plus grande des anencéphalies chez des mères ayant contracté la grippe pendant le premier trimestre que chez celles qui ne l'ont eue qu'aux deux autres trimestres.

Ingalls et coll. (1954), Penrose (1957) et Record (1961) reconnaissent une influence saisonnière : les conceptions durant la saison d'été (avril à septembre) seraient les plus sujettes à l'anencéphalie.

c) RICKETTSIOSES ET PARARICKETTSIOSES :

Avant de clore le chapitre de l'étiologie de l'anencéphalie chez l'Homme, il faut souligner le rôle certain des rickettsioses et pararickettsioses dans les causes possibles des malformations congénitales et particulièrement de l'anencéphalie. Ces maladies, malgré leur bénignité apparente, ont de graves répercussions.

P. Giroud et A. Giroud pratiquèrent des examens sur des mères d'enfants malformés ou d'anencéphales recueillis sans idée préconçue sur leur étiologie, c'est-à-dire correspondant à du tout venant.

Sur 36 cas de malformations qui leur ont été soumis, ils ont trouvé 17 cas de sérums positifs sur diverses rickettsies, alors que sur 100 femmes témoins, ils n'avaient trouvé que 6 % positifs sur diverses souches.

Sur 20 malformations autres que l'anencéphalie, 9 sérums maternels sont positifs, soit 45 %. Quand on compare cette fréquence à celle de l'infection dans la population générale, on est amené à considérer que cette différence est bien significative d'une action tératogène.

De plus, ils recueillirent 16 cas d'anencéphalies de la même façon que précédemment.

Sur les mères de 16 anencéphales, 7 étaient positives sur diverses souches de rickettsies.

L'ensemble de ces faits démontre bien, en tout cas, le rôle néfaste sur le fœtus de ces infections inapparentes : ils sont assez suggestifs pour inciter à poursuivre des recherches dans cette voie, cela est d'autant plus raisonnable qu'il y a un traitement.

De la diversité de ces causes, nous retirons la notion pratique d'une certaine prédisposition, qu'elle soit génétique ou constitutionnelle. Il est donc permis, en certaines circonstances, d'envisager un diagnostic de l'anencéphalie pendant la grossesse, non dénué d'intérêt (avortement thérapeutique).

Schématiquement, selon Frézal et Lamy (1966), on peut distinguer deux groupes d'anencéphalies :

- le premier, dû à des causes exogènes n'entraînant qu'un faible risque de récurrence ;
- le deuxième, dû à des facteurs héréditaires comportant un fort risque de réapparition dans les fratries.

II. — L'anencéphalie chez l'animal

De nombreuses techniques ont été employées, rejoignant parfois certaines étiologies cliniques.

1) Anencéphalie par hypervitaminose A

Grâce à cette expérience, nous ferons une étude morphogénétique de l'anencéphalie.

Giroud et Martinet ont montré que sa détermination nécessite que l'agent tératogène agisse à un stade déterminé et très précoce, en fait peu de temps après la gastrulation et nécessairement avant que la fermeture du tube encéphalique se produise.

C'est ainsi qu'en traitant des rates gestantes vers le huitième-dixième jour par de hautes doses de vitamine A (50 000 U.I.), ils ont pu obtenir, en effet, 50 % d'embryons anencéphales. On n'en trouve pas avec des traitements plus précoces, ni avec des traitements plus tardifs. Cette juxtaposition se retrouve, non seulement dans la même série, mais dans une même portée.

Ils ont ainsi pu étudier des embryons anormaux à divers stades de l'évolution, depuis le onzième jour jusqu'au vingt et unième jour de la gestation, c'est-à-dire depuis les stades de la gouttière nerveuse jusqu'au voisinage immédiat de la naissance. Ils ont constaté, au début, que le cerveau ne se ferme pas : la gouttière encéphalique reste ouverte :

• Onzième jour :

Sur les embryons du onzième jour, la gouttière reste béante, alors que normalement elle devrait être près de se fermer : le feuil-

let neuroblastique demeure externe et, au lieu de s'isoler, reste en continuité avec l'épiblaste.

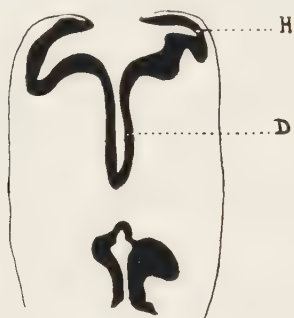
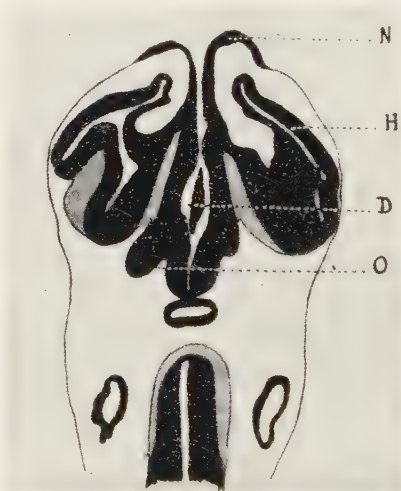


Figure 5: Anencéphalie. — Coupe de la région céphalique au 12^e jour. Le prosencéphale est ouvert en avant. A droite et à gauche, on voit deux évaginations qui correspondent aux hémisphères (H). La cavité dirigée en arrière est le diencéphale (D).

• Douzième jour :

Sur des embryons du douzième jour, stade auquel la fermeture devrait être totalement réalisée, ils ont observé que le cerveau est toujours ouvert, spécialement dans toute sa partie antérieure, car

Figure 6: Anencéphalie. — coupe de la région encéphalique au 14^e jour. Le tube encéphalique est ouvert et le feuillet neuroblastique (N) continuant la diencéphale s'éverse en dehors pour se continuer avec l'ectoderme. A droite et à gauche sont les hémisphères (H). La saillie de gauche sur la paroi de l'encéphale correspond à une section tangentielle de l'ébauche optique (O.).



dans ces cas l'anomalie porte surtout sur le prosencéphale et le mésencéphale. Le plus souvent, le rhombencéphale évolue normalement. L'examen au microscope est alors très instructif : on cons-

tate, en bordure de la gouttière neurale, que l'épithélium neural s'éverse plus ou moins en dehors et se continue avec l'épiblaste.

On observe de plus que, malgré l'absence de fermeture du tube neural, une organogénèse se poursuit. Dans la partie antérieure qui correspond au télencéphale, on constate une évagination qui glisse en profondeur : c'est l'ébauche de l'hémisphère. Au lieu d'avoir l'aspect renflé habituel, elle apparaît aplatie, elle s'insinue sous l'épithélium neural du diencéphale éversé. La paroi inférieure de l'hémisphère s'épaissit pour constituer l'ébauche des corps striés. Des nerfs olfactifs, partis des gouttières olfactives, se dirigent vers l'hémisphère. Plus en arrière, des ébauches optiques se dégagent de la base du diencéphale. En arrière, ce diencéphale se continue par une large plaque disposée en gouttière qui correspond au mésencéphale.

- *Treizième et quatorzième jour :*

Au treizième et quatorzième jour, l'ébauche encéphalique ouverte apparaît plus considérable. L'étude microscopique révèle une évolution et un accroissement important de toutes les formations précédemment décrites.

- *Dix-septième jour :*

Au dix-septième jour, les formations encéphaliques antérieures forment, au-dessus de la base du crâne, une masse exubérante qui est souvent déportée en avant. Elle est constituée par le télencéphale, le diencéphale et le mésencéphale.

Le mésencéphale ne présente plus l'aspect de gouttière car il est soulevé par les hémisphères sous-jacents et devient plutôt saillant. Au microscope, les différentes structures des hémisphères et du mésencéphale sont très épaisses et très différenciées : on y reconnaît des zones cellulaires et fibreuses. On voit, dans la région antérieure, des plexus choroïdes complètement extériorisés, mais qui sont en continuité avec la cavité des hémisphères.

Les hémisphères qui sont en profondeur ont subi une importante évolution ; ils présentent un bulbe olfactif dirigé en arrière, car l'encéphale est un peu projeté en avant. Les corps striés sont

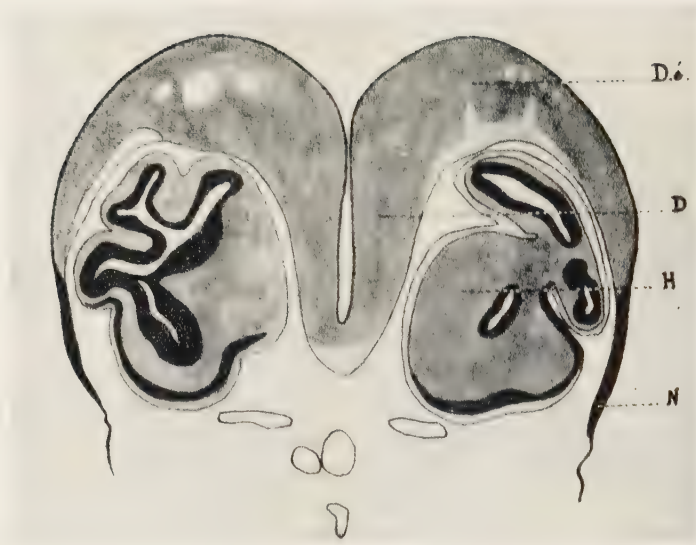


Figure 7 : Anencéphalie. — Coupe d'une tête d'embryon au 17^e jour. Le diencéphale (D) est ouvert, ses parois sont fortement éversées (D.é.) et se continuent avec l'épiderme par une lame neuroblastique peu différenciée (N.). Sous ces parois diencéphaliques se trouvent les hémisphères (H.).

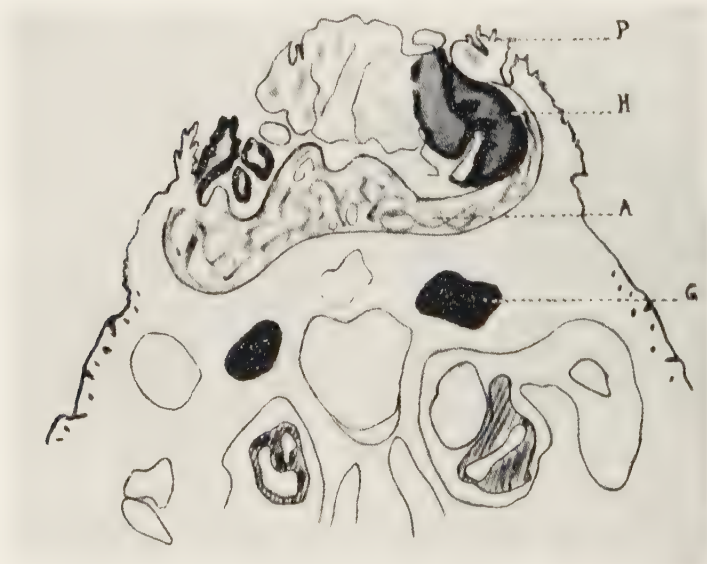


Figure 8 : Anencéphalie. — Coupe d'une tête de fœtus au 21^e jour. Débris nécrotiques d'hémisphères (H.). Plexus choroïdes (P.). Tissue angiomateux (A) sous-jacent. Ganglion de Gasser (G.).

bien développés ; le diencephale présente ses ébauches optiques et son ébauche nerveuse hypophysaire. Le mésencéphale, très développé, recouvre les hémisphères, il est lui-même totalement ouvert et se présente comme une plaque épaisse se continuant en une gouttière antérieure plongeant dans le diencephale et une gouttière postérieure qui s'ouvre dans le rhombencéphale.

A partir de ce stade, une grande partie de ces formations dégénèrent rapidement.

- *Vingt et unième jour :*

Au vingt et unième jour, c'est-à-dire la veille de l'accouchement, on trouve en surface des restes d'épithélium neural non différencié qui vient se continuer avec l'épiderme.

En quelques points, mais surtout en avant, on trouve des plexus choroïdes très développés. On trouve des résidus plus ou moins dégénérés de l'encéphale et notamment, en profondeur, des restes des hémisphères. On peut rencontrer des nerfs optiques et des yeux bien développés. On trouve toujours d'autres formations nerveuses, notamment les ganglions de Gasser et leurs nerfs. Enfin, au-dessous, il reste un tissu très riche en vaisseaux dilatés qui présente ainsi un aspect angiomateux. Les dispositions que l'on trouve chez le nouveau-né anencéphale sont ainsi réalisées.

L'anencéphalie observée aussi chez la Souris conduit à des réalisations intégralement superposables à celles de l'Homme.

La principale différence entre le Rat et la Souris consiste dans l'évolution de l'appareil oculaire. Chez le Rat, il y a le plus souvent simultanément anophtalmie et microphthalmie. Dans le cas présent, les embryons anencéphales présentent généralement, au contraire, des ébauches oculaires bien développées. L'ensemble rappelle de ce fait beaucoup plus les dispositions réalisées chez l'Homme où les yeux sont bien développés.

Comme on le voit, on a au début une absence de fermeture du tube encéphalique. Le tube nerveux ouvert présente néanmoins une organogénèse presque normale. On voit notamment se former des hémisphères, mais disposés en profondeur. Sur ces hémisphères,

se forment des corps striés, des plexus choroïdes, des lobes olfactifs. Ces diverses formations subissent une histogénèse importante.

Toutes les édifications, qui prennent un très grand développement, finissent secondairement par se nécroser. A la naissance, il n'en persiste plus que des résidus avec des nerfs, des ganglions, des plexus choroïdes.

Ainsi sont réalisées les dispositions caractéristiques de l'anencéphalie.

Un fait mérite surtout d'attirer l'attention : c'est qu'à un moment donné, l'encéphale est très développé, alors que la base du squelette crânien est plutôt réduite. Il en résulte que l'encéphale ne peut s'étendre normalement. Il peut être projeté de ce fait au-dessus du massif facial, le reploiement du bulbe olfactif l'atteste. Le rapprochement anormal des ébauches optiques et des hémisphères illustre aussi cette difficulté d'extension.

Ces faits nous incitent à poser la question du mécanisme de la non-fermeture du tube encéphalique. Est-elle due à une insuffisance du développement axial du mésoblaste céphalique sous-jacent ?

2) Autres facteurs

a) RAYONS X :

Leur action peut être analysée avec plus de précision que tout autre agent tératogène. De plus ici, les données expérimentales se trouvent entièrement confirmées par celles de la clinique.

Les très nombreuses expériences (Wilson, 1954 ; Hicks, 1954 ; Rugh, 1954) effectuées sur différentes espèces montrent que les rayons X provoquent des malformations dont l'importance dépend à la fois de la dose et du stade du développement auquel l'irradiation est faite.

L'encéphale et l'œil de l'embryon humain sont particulièrement sensibles à l'action des rayons X.

Selon Hicks, des traitements effectués avec 100 à 200 r dès l'implantation de l'œuf, entraînent des anomalies graves du névraxe

et cela suivant une certaine chronologie : anencéphalie ou exencéphalie, microcéphalie, anomalies oculaires, hydrocéphalie, anomalie du cervelet, etc.

b) ANOXIE :

Ingalls et coll. (1956) ont pu déterminer, chez la Souris, un certain nombre de malformations portant sur l'extrémité céphalique, en particulier des anencéphalies, en soumettant les femelles gestantes à différents degrés d'anoxie.

On peut rapprocher de cette expérimentation, l'observation de Olim et Turner (1962) qui rapportent l'histoire d'une femme atteinte de tétralogie de Fallot, qui mit au monde successivement deux enfants anencéphales et qui, à la suite d'une opération de Blalock, mit au monde un enfant normal.

c) LES CARENCES :

Les carences en acide pantothénique, ou mieux, en acide folique, sont responsables chez l'animal d'anencéphalies. Semblable action est retrouvée avec les antagonistes de l'acide folique.

Tuchmann-Duplessis et coll. ont utilisé, chez le Rat, la Souris et le Chat, un antagoniste de l'acide folique : l'acide α -méthylfolique.

Quel que soit le mode de réalisation de la carence folique, on obtient toujours un fort pourcentage de malformations ; celles-ci intéressent le système nerveux, les yeux, les viscères, le squelette et l'appareil cardio-vasculaire.

Fait remarquable chez l'homme, semblable action a été aussi constatée après administration d'un autre antagoniste de l'acide folique : l'aminoptérine.

L'analyse des données expérimentales fait apparaître la nocivité de cet antitumoral pour la femelle gestante et pour l'embryon.

C'est ainsi que Thiersch (1956), constatant l'effet abortif quasi constant de l'aminoptérine chez l'animal, l'a utilisé pour obtenir des avortements thérapeutiques.

- L'aminoptérine fut prescrit à 12 femmes, à la dose totale de 8 à 24 g pendant une période de deux à cinq jours, entre la

troisième et la huitième semaine de la grossesse ; l'avortement se produisit et trois fœtus présentaient des malformations telles qu'hydrocéphalie, méningo-encéphalocèle, division palatine, bec-de-lièvre. Il s'y associait une atteinte des éléments sanguin-formateurs.

- Thiersch, par la suite, a traité 11 malades par le même produit : 6 femmes ont avorté, les 5 autres grossesses furent interrompues par un curetage. Il n'y avait pas eu d'avortements spontanés. Mais l'étude des malformations embryonnaires du fœtus n'est pas précisée.

- 2 femmes enceintes ont absorbé, dans un but abortif, de l'aminoptérine à des doses variables, mais assez fortes (20 à 40 mg), au début du premier trimestre. Les 2 grossesses ont évolué jusqu'à terme. Dans un cas, l'enfant était anencéphale, il est mort le douzième jour. Dans l'autre cas, le nouveau-né, à terme, pesait 1 280 g et présentait de nombreuses malformations squelettiques, oreilles malformées, division palatine, atteinte des ovaires, des surrénales et du cervelet. La mort est survenue à la quarante-huitième heure. Les détails manquent cependant sur l'atteinte et l'immaturité des glandes endocrines.

D'autres auteurs (Meltzer, Petersomm, Bourne) confirment l'effet abortif et l'embryotoxicité de l'aminoptérine.

Ainsi, avec le premier antifolique, nous trouvons une corrélation parfaite entre les données expérimentales et les données cliniques. L'aminoptérine est devenue un procédé abortif répandu.

Chez l'Homme, seule la carence folique a été démontrée tératogène d'une façon indiscutable.

d) AUTRES SUBSTANCES :

De nombreuses substances, dont certaines utilisées en thérapeutique, provoquent des anencéphalies :

- Le trypan bleu : H. Tuchmann-Duplessis (1956) obtint des embryons anencéphales par injection à des Rats de bleu de trypan au septième, huitième, neuvième jour de la gestation. Il constate que le tube nerveux est ouvert et que l'épithélium neural est en continuité directe avec l'épiderme.

- L'acide salicylique (Warkany et Takacs, 1959).
- Divers antimétabolites dont l'actinomycine ; avec des doses de 50 à 75 mg/kg, on a constaté un fort pourcentage de résorptions et des malformations intéressant le système nerveux : spina bifida, encéphalocèle, et l'œil : microphthalmie et anophthalmie.

Parmi les antimétabolites, nous avons déjà parlé des antagonistes de l'acide folique.

- Le Thalidomide chez le Lapin.

e) LA CONSTITUTION GÉNÉTIQUE :

Il y a, en effet, des espèces plus ou moins susceptibles. On savait depuis longtemps que, chez le bétail, les anencéphalies sont beaucoup plus rares que chez l'Homme. En ce qui concerne les animaux de laboratoire, les différences sont aussi grandes. Ainsi, chez le Rat et la Souris, l'anencéphalie est facilement produite par la vitamine A en excès ; il n'en est pas de même chez le Lapin et le Cobaye où on n'a pas pu l'observer dans ces mêmes conditions (Giroud et Martinet, 1959).

Nous retrouvons donc ici l'idée déjà exposée dans la première partie, à savoir que, devant une malformation, il est extrêmement difficile de faire la part des responsabilités dues aux facteurs exogènes d'une part, et aux facteurs héréditaires d'autre part. Ces deux facteurs peuvent avoir des effets pléiotropiques, c'est-à-dire atteindre simultanément différents organes.

On comprend ainsi que cette intrication des facteurs externes et des conditions endogènes rende difficile, chez l'Homme, l'interprétation des faits : dans certains cas, la condition génétique favorise l'action tératogène et, dans d'autres, l'inhibe plus ou moins.

Difficultés de l'enquête étiologique

Après cet exposé sur l'anencéphalie, nous voyons combien est délicate l'enquête étiologique d'une malformation congénitale.

Les difficultés avec lesquelles les cliniciens se trouvent confrontés pour porter un diagnostic étiologique sont grandes.

Deux situations s'offrent à eux :

1) Dans quelques cas, la cause est évidente :

- virus, intoxications ;
- rayons X ;
- évocateurs de leur étiologie : rubéole, toxoplasmose.

2) L'enquête est négative : au premier abord, on croirait avoir dressé le catalogue des malformations qui sont le fait de l'hérédité proprement dite et liée aux gamètes, et des malformations résultant d'un trouble de développement intra-utérin.

En réalité, les facteurs intra-utérins peuvent copier les facteurs héréditaires (phénocopies). Le fait qu'une malformation soit habituellement héréditaire n'implique donc pas que, dans un cas donné, elle l'ait été réellement.

On dirigera en pratique les recherches dans deux directions : vers la découverte de facteurs antérieurs à la fécondation (facteurs progénésiques) ou postérieurs (métagénésiques).

a) *Facteurs progénésiques* :

Ce sont surtout les facteurs héréditaires, mais aussi ceux qui dépendent du couple lui-même (valeur du spermato., âge des parents, rang de la naissance).

b) *Facteurs métagénésiques* :

Abstraction faite des facteurs évidents, comme les virus, intoxications, les rayons X, la rubéole, la toxoplasmose, ceux-ci sont difficiles à mettre en évidence.

Certes, les expérimentateurs nous ont fait connaître :

- les causes alimentaires (acide pantothénique, riboflavine, acide folique, protéines, substances minérales, iode ou hypervitaminose A) ;
- la carence en O_2 ;
- les causes métaboliques ;
- les causes infectieuses ;
- rayons X et atomiques.

En clinique humaine, jamais un facteur ne varie seul, il y a souvent intrication des causes et insignifiance apparente de certaines d'entre elles. D'autre part, A. Giroud nous apprend qu'il

suffit d'une chute du taux de riboflavine de 20 % au quatorzième jour de la grossesse pour que cette carence, apparemment très faible et qui n'a aucune traduction clinique chez la mère, détermine des malformations.

Comment, en clinique humaine, apprécier de tels facteurs occultes et transitoires ?

CONCLUSIONS

La prévention des malformations humaines, domaine encore plein de mystères, est une œuvre de longue haleine.

Cependant la progression toujours plus rapide de nos connaissances permet d'envisager l'avenir avec optimisme : l'étude des malformations n'a jamais suscité autant d'intérêt, jamais ce problème n'a revêtu l'acuité actuelle, jamais il n'a été abordé avec des moyens aussi puissants, ni sous des angles aussi divers.

La tératogénèse médicamenteuse constitue un des moyens les plus efficaces pour avancer dans la prophylaxie des malformations congénitales. Elle est d'un secours certain, car elle permet d'orienter rationnellement les recherches étiologiques.

Les tests biologiques ont souvent été critiqués et on a affirmé que les résultats qu'ils donnent positifs ou négatifs ne permettent guère de prévoir les effets chez l'homme.

Les résultats expérimentaux, en fait, soulèvent deux problèmes :

— Le problème de l'interprétation des résultats et leur transposition à l'homme. Celle-ci ne peut être faite qu'avec une extrême prudence, étant donné les variabilités de réaction observées selon les espèces animales.

Pour évaluer le risque potentiel d'un médicament, il y a lieu de tenir compte de la fréquence des malformations qu'il provoque, de la constance de l'effet tératogène au cours d'expériences successives, de la dose à laquelle l'action nocive est obtenue et du nombre d'espèces animales qui réagissent d'une façon analogue.

La production de malformations chez plusieurs espèces de façon répétée avec des doses proches de celles préconisées en thérapeutique, constitue une forte présomption de leur action nocive en clinique.

— L'autre problème est celui de la discordance entre le nombre considérable des médicaments tératogènes chez l'animal et la rareté des cas où l'étiologie médicamenteuse d'une malformation a été établie.

Verhaeren a écrit : « Toute science enferme au fond d'elle le doute comme une mère enceinte étreint un enfant mort. » Un très grand nombre d'observations est donc nécessaire pour apporter la preuve de l'action tératogène d'un médicament.

La mise en œuvre de mesures préventives dépend en fait de la coopération qui pourra être établie entre expérimentateurs et cliniciens. Ils pourront alors mettre sur pied un programme efficace qui portera sur l'amélioration des tests tératogènes, sur l'intensification des recherches fondamentales en embryologie et en pharmacologie prénatale et sur la généralisation des enquêtes épidémiologiques.

La découverte de la tératogénèse médicamenteuse accroît la responsabilité du médecin et la complice. Dans aucun autre domaine de la thérapeutique, le clinicien n'assume une plus grande responsabilité que lorsqu'il prescrit un nouveau médicament à la femme enceinte. Toute thérapeutique efficace comporte des risques et des accidents imprévisibles quelles que soient les précautions prises.

Toutefois, dans aucun autre domaine de la médecine, l'esprit critique du praticien ne joue un rôle plus important que dans celui de la préventions des malformations congénitales.

Vu, le Doyen :
CASTAIGNE

Vu, le Président de Thèse :
TUCHMANN-DUPLESSIS

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- ANDRÉ-THOMAS. — Le nouveau-né normal et l'anencéphale. (*Presse Méd.*, 1954, 62, 886-887.)
- BIRESSI (P.C.), SCORTA (A.) et PATRITO (G.). — Observations des glandes endocrines de trois fœtus anencéphales. (*Folia Endoc.*, Pisa, 1962, 15, 74-82.)
- BOISSIER. — A propos de la recherche des effets tératogènes des médicaments. (*Presse Méd.*, 1963, 71, 14.)
- BOSSY (J.), DUVERNOY (H.), PÉGA (G.) et GONDY (B.). — Etude anatomique d'un anencéphale. (*J. Méd. Lyon*, 1962, 43, 969-985.)
- BRET (J.), DUBOIS (J.P.). — Sur l'origine de l'anencéphalie. (*Rev. Franç. Gynéc. Obstét.*, 1961, 56, 723-724.)
- CASTEX (A.M.). — Considérations étiopathogéniques sur les malformations constatées à la maternité Lariboisière. (*Thèse Méd.*, Paris, 1964.)
- COURTNEY (L. Jr). — Anencephaly. (*J. Irish Med. Ass.*, 1962, 50, n° 295, 19-25.)
- DUHAMEL (B.). — Morphogénèse pathologique. (Masson édit., 1966.)
- DUMOULIN et GORDON. — Anencephaly in twins. (*J. Obstet. Gynec. Brit. Emp.*, 1959, 66, 964.)
- FRÉZAL (J.), GUILLEMOT (M.), KELLEY (J.), LAMY (M.). — Anencéphalie en France. (*Rev. Franç. Gynéc. Obstét.*, 1965, XI.)
- GIROUD (A.). — Causes and morphogenesis of anencephaly. (Ciba Foundation Symp. on Congenital Malform., Churchill edit., 1960, 199-212.)

- Les malformations congénitales et leurs causes. (*Biologie Méd.*, 1955, 44, 524.)
- Morphogénèse de l'anencéphalie. (*Arch. Anat. Micros. et Morph. Exp.*, 1957, 46, n° 3, 247-264.)
- GIROUD (A.), GIROUD (P.). — Anencéphalies et rickettsioses, maladies inapparentes. (*Bull. Ac. Nat. Méd.*, 1964, 148, n° 31-32, 621-626.)
- GIROUD (A.), MARTINET (M.). — Stades de développement de l'anencéphalie. (*C.R. Ass. Anatom.*, XLIV^e réunion, Leyde., 14-17 avril 1957.)
- Anencéphalies chez la Souris par hypervitaminose A. (*C.R. Ass. Anatom.*, XLVI^e réunion, Montpellier, 22-26 mars 1959.)
- GIROUD (A.), MARTINET (M.), SOLÈRE (M.). — Anencéphalie, encéphalocèle et méningocèle par hypervitaminose A. (*Arch. Pédiat.*, 1958, XV, n° 6, 1-8.)
- GIROUD (A.), DELMAS (A.), MARTINET (M.). — Etude morphogénétique sur des embryons anencéphales. (*Arch. Anat. Histol. Embryol.*, 1959, 42, 203-230.)
- HEUYER (G.), FELD (M.) et GRUNER. — Malformations congénitales du cerveau. (Masson édit., 1959.)
- INGALLS (T.H.), CURLEY (F.J.) and PRINDLE (R.A.). — Experimental product of congenital anomalies. (*New England J. Med.*, 1957, 256, 1035.)
- Anoxia as a cause of foetal malformation and congenital defect in mouse. (*Amer. J. Dis. Child.*, 1950, 80, 34-35.)
- KATSUNUMA (S.) et MURAKAMI. — Traitement de l'anencéphalie humaine. (*C.R. Soc. Biol. Paris*, 1953, 147, 1537.)
- LACOMME (M.). — Le point de vue de l'obstétricien sur les malformations congénitales. (*Maternité*, 1954, 231.)
- Pratique obstétricale. (Masson édit., 1960.)
- LAMY (M.), FRÉZAL (J.), REY (J.). — La fréquence des malformations congénitales. (*Sem. Hôp. Paris*, 1961, 37, n° 70.)
- LIORZOU (G.). — Un cas d'anencéphalie. (*Thèse Méd.*, Bordeaux, 1964.)
- MICHAELS (R.H.) and MELLIN (G.W.). — Prospective experience with maternal rubella and the associated congenital malformations. (*Pediat.*, 1960, 26, 200.)

- MUFFARRIJ (I.K.) and KILEJIAN (V.O.). — Anencephaly. An analysis of anencephalic birth and a report of a case of repeated anencephaly. (*Obstet. and Gynecol.*, 1963, 22, n° 5, 657-661.)
- OAKLEY (N.W.) et GRIMSHAW (J.S.). — A case of anencephaly associated with cyclopia. (*Brit. J. Clin. Pract.*, 1961, 15, 845-849.)
- PENROSE (L.S.). — Genetics of anencephaly. (*J. Mental Def. Res.*, 1957, 1, 4.)
- Genetical causes of malformation and the search for their origins. (Ciba Found. Symp. on Congenital Malformations, London, Churchill edit., 1960.)
- RUDANT (J.). — Contribution à l'étude de l'anencéphalie. (*Thèse Méd.*, Paris, 1960.)
- SAINT-HILAIRE (G.). — Histoire générale et particulière des anomalies de l'organisation. (Paris, Baillière édit., 1836.)
- SEGUIN (N.). — A propos de la morphogénèse de l'anencéphalie. (*Thèse Méd.*, Paris, 1964.)
- SEYVOS (P.). — Difficultés de l'enquête étiologique lors de la naissance d'un malformé. (*Thèse Méd.*, Lyon, 1964.)
- STOLL et MARAUD. — Introduction à l'étude des malformations. (Monogr. Physio. Causale, Paris, Gauthier-Villars édit., 1965.)
- THUREL (R.), NEHLIL (J.) et POIJOL (J.). — Anencéphalie causée par hydrocéphalie. (*Sem. Hôp. Paris*, 1961, 37, 444-449.)
- TONDURY. — Facteurs étiologiques des malformations. (*Triangle*, 1965, 7, 90-99.)
- TUCHMANN-DUPLESSIS (H.). — Les dangers pour le produit de conception de médicaments administrés à la femme enceinte. (*Bull. Féd. Soc. Gyn. et Obstét.*, 1968, 20, n° 1 bis.)
- Pure and applied chemistry (1969, vol. 19.)
- A propos des malformations attribuées à la Thalidomide. (*Presse Méd.*, 1962, 70, 1521.)
- Le risque tératogène. (*Presse Méd.*, 1963, 71, 141.)
- Etude des glandes endocrines des anencéphales. (*Biologia Neonatorum*, janvier 1959, 1, n° 1, 8-33.)
- TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) et LARROCHE (J.C.). — Observations sur l'anencéphalie humaine. (*C.R. Soc. Biol.*, 24 mai 1958, 152, 743.)
- Anencéphalie et atrophie cortico-surrénale. (*C.R. Soc. Biol.*, 22 février 1958, 152, 300.)

- TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) et GIROUD (A.). — Malformations congénitales. Rôle des facteurs exogènes. (*Path. Biol.*, 1962, 10, 119-151.)
- TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) et MERCIER-PAROT (L.). — A propos des malformations produites par le bleu trypan. (*Biol. Méd.*, 1959, XLVIII, n° 3.)
- TUCHMANN-DUPLESSIS (H.). — Aperçu sur la tératogénèse expérimentale. (*Rev. Roum. Embr. Cyt.*, 1964, 1, 1, 1.)
- Les corrélations hypophyso-surrénaliennes dans l'anencéphalie humaine. (*C.A. Ass. Anat.*, 1961, n° 109, 759.)
- TURPIN et SCHUTZENBERGER. — Influence des facteurs progénésiques dans les malformations humaines. (*Sem. Hôp. Paris*, 1953, 29, 3973-3975.)
- WARKANY (J.). — Etiology of congenital malformations. (*Advanc. Pediat.*, 1947, 2, 1.)
- WILSON (J.G.) et WARKANY (J.). — Teratology, principles and techniques. (The Univ. of Chicago Press edit., 1965.)

